

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09215

研究課題名(和文)オピオイド鎮痛は遷延性術後痛の原因となるか？－脊髄アストログリア活性化との関係－

研究課題名(英文) Does opioid analgesia cause prolonged postoperative pain? -Involvement of spinal astroglial activation-

研究代表者

佐々木 美佳 (SASAKI, MIKA)

岐阜大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：20774061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、オピオイドによる術後鎮痛と遷延性術後痛の関連を明らかにすることを目的とした。まず、マウスの術後痛モデルを作成する目的で4種類の程度を変えた障害を足底に加え、同部位への刺激に対する逃避閾値を経時的に測定したところ、障害の程度の違いによる逃避閾値の違いは認められなかった。また、術後痛モデルマウスに対してモルヒネを用いた鎮痛を行った際に、障害部位への刺激に対する逃避閾値がどのように変化するかを検討したが、浸透圧ポンプを用いてモルヒネを20mg/kg/day×5日間投与しても術後14日目までの計測では遷延性疼痛状態にはならなかったため、オピオイドが遷延性術後痛を惹起しないと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、動物種が異なると同じ疼痛モデルを用いたとしても反応が異なる可能性が明らかになった。このことは他の行動学的実験にも言えることではあるが、特に疼痛関連の研究では結果の解釈に注意を要することを意味する。

また、これまでオピオイドによる鎮痛が遷延性術後痛に関連するという報告がある一方、術直後の痛みが強い場合は術後痛が慢性化しやすいという臨床データがあり、適切に鎮痛を行うことが遷延性術後痛を予防する可能性が示唆されているが、本研究からオピオイドを用いた術後鎮痛であってもそれが適切なものであれば遷延性術後痛には結びつかないことが示唆されたことは、術後鎮痛の安全性に関する有用な情報と考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify the relationship between opioid-induced postoperative analgesia and prolonged postoperative pain. First, four different degrees of injury were applied to the hind paw plantar region to create a mouse model of postoperative pain. Paw withdrawal thresholds to stimuli of the same area were measured over time, and no differences in paw withdrawal thresholds were found between the different degrees of injury. In addition, we examined how the paw withdrawal threshold to stimuli to the site of injury changes when analgesia using morphine is applied to a mouse model of postoperative pain. Even when morphine was administered at 20 mg/kg/day x 5 days using an osmotic pump, prolonged pain did not occur as measured up to the 14th postoperative day. Therefore, it was considered that opioids did not induce prolonged postoperative pain.

研究分野：痛み

キーワード：術後痛 オピオイド アストロサイト

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、術後痛に対するオピオイドの誤った使用法が濫用のきっかけになっていることが指摘されている。オピオイドは術後疼痛に対する代表的な鎮痛薬である一方で、術後痛を遷延させる可能性が指摘されている。また慢性的なオピオイドの使用に限らず、手術中のような比較的短時間のオピオイド使用でも術後患者の主観的疼痛の増加や、術後痛緩和のためのオピオイドの使用量が增大することが報告されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、オピオイドによる術後疼痛の遷延化において、モルヒネ投与により術後痛が遷延化し、遷延性術後痛モデルとなりうるのか、もしそうなら、遷延性疼痛に寄与するシグナルは何かを明らかにしたいと考え研究を行った。

まず初めに、マウスを用いた術後痛モデルとその対照群を設定する目的で、4種類の足底切開モデルを作製した。

3. 研究の方法

▶モデルの作製方法

全てのモデルは6~8週齢のC57BL/6N雄性マウスを用いて行い、イソフルラン吸入麻酔下で左後肢足底の皮膚に切開を入れる皮膚切開モデルを用いて術後痛モデルマウスを作製した。なお、切開前と手術後の皮膚にはヨードで消毒をし創傷部はマットレス縫合を行い止血した。

①皮膚のみを薄く切開したモデル

②筋肉の剥離はせずに皮膚を切開したモデル

③皮膚切開後、屈筋腱を傷つけないように周辺の筋肉を剥離するモデル

④皮膚切開後、周辺の筋肉を剥離し、足底筋をピンセットで持ち上げて、切断しないように横に3本傷をつけるモデル

図1



①皮膚のみを薄く切開したモデル



②筋肉の剥離はせずに皮膚を切開したモデル



③皮膚切開後、屈筋腱を傷つけないように周辺の筋肉を剥離したモデル



④皮膚切開後、周辺の筋肉を剥離し、足底筋をピンセットで持ち上げて、切断しないように横に3本傷をつけたモデル

▶遷延性術後痛モデルの作製方法

③の術後痛モデル作製後，モルヒネ塩酸塩を浸透圧ポンプに 20 mg/kg/day となるように充填しマウス後頸部皮下に留置した．対照群は同様の術後痛モデル作製後，生理食塩水を充填した浸透圧ポンプを留置した．術後 7 日目に浸透圧ポンプは除去した．

▶痛覚閾値の解析方法（行動解析）

機械的刺激法の von Frey 法および radiant heat を用いた熱刺激法で痛覚閾値の解析を行った．痛覚閾値は，遷延性術後痛モデルも含めた全てのモデルで術前に測定し，その後①～④の術後痛モデルを作製し，術後 14 日目まで痛覚閾値を測定した．なお遷延性術後痛モデルにおいても，ポンプ除去後 7 日目まで痛覚閾値を測定した．

4. 研究成果

<結果>

①～④のすべての群で機械的刺激では術後 1-14 日目に痛覚閾値の低下がみられた（図 2—A）．また熱刺激では術後 14 日目に痛覚閾値はほぼ術前まで回復するものの，術後 7 日目までは痛覚閾値の低下がみられた（図 2—B）．これらの手術法による痛覚閾値の違いは認められなかった．

図 2—A

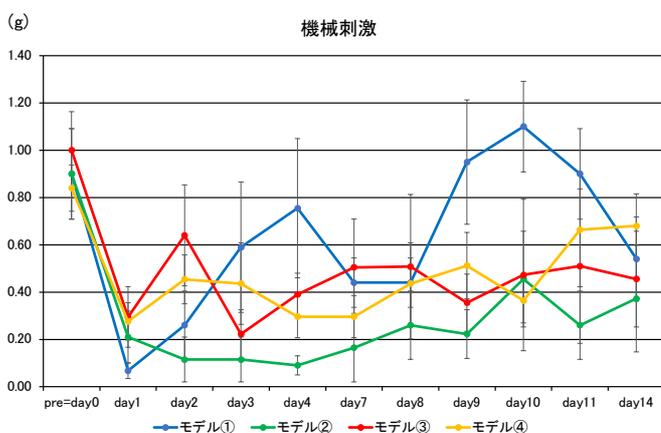
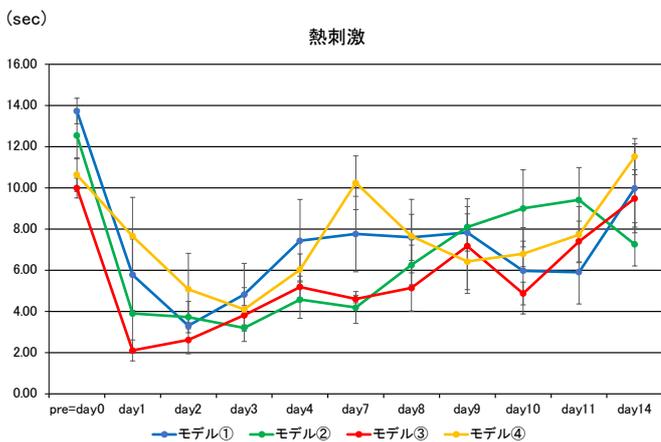
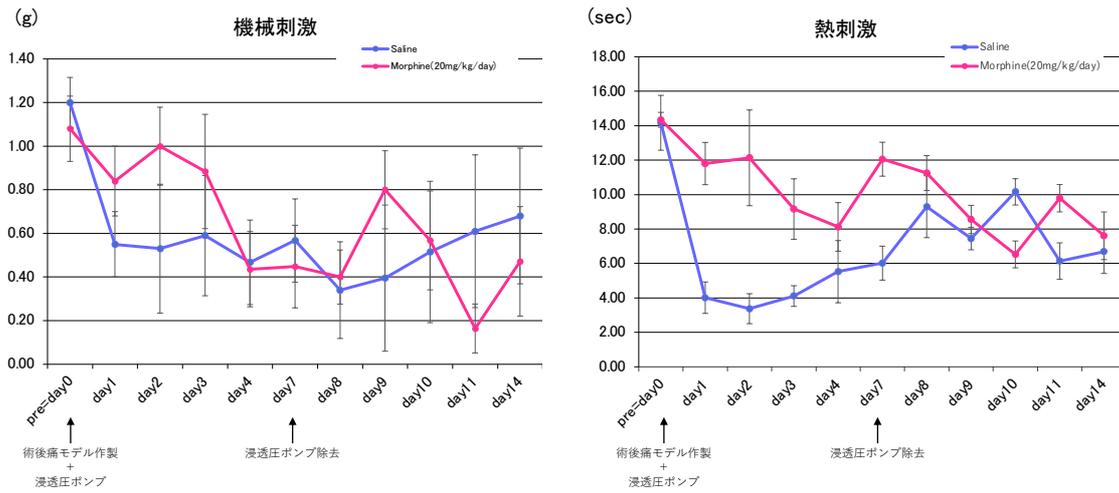


図 2—B



次に，③のモデルを用いて足底切開直後（day 0）から浸透圧ポンプを用いてモルヒネを持続投与（20mg/kg）し，7 日目に浸透圧ポンプを除去することで投与を中止し，このモデルが遷延性術後痛モデルとなりうるかを検討した．その結果，モルヒネ投与 3 日目までは鎮痛作用が見られたが，4 日目以降は痛覚閾値の低下が認められ，いわゆるモルヒネの鎮痛耐性が生じたと考えられた．それ以降手術 14 日後まで生理食塩水を投与したコントロール群と比較しても痛覚閾値の有意な差は認められなかった．（図 3）

図 3



<考察・まとめ>

ラットの場合, sham 手術は今回の足底切開モデルの①, ②に相当することが報告され実験に用いられているが, 本実験の結果から, マウスにおいてはラットとは異なり①, ②の手術が sham 手術以上の疼痛反応を引き起こすため, 術後痛モデルのコントロールにならないことが示唆された。

また, ③の足底切開モデルを用いて, 切開直後から浸透圧ポンプを用いてモルヒネを持続投与し, その後モルヒネ投与を中止するというモデルが遷延性術後痛モデルとなりうるかを検討した結果, 遷延性術後痛と言えるモデルにならなかったため, オピオイドによる(適切な)鎮痛は遷延性術後痛を惹起しない, もしくは今回我々が用いたモルヒネの使用量もしくは投与方法ではオピオイド投与による遷延性術後痛モデルが作成できない可能性が示唆された。今回の研究では疼痛閾値の測定を術後 14 日までとしていたが, より長期にフォローすることにより術後痛が遷延化しているかどうかはよりはっきりするかもしれないが, 術直後の痛みが強い場合遷延性術後痛発症の危険性が高まることが臨床的に示されているため, オピオイドを適切に使用した鎮痛においては遷延性術後痛の危険性は少ないと考えるのが妥当であろうと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nagata Isao, Sasaki Mika, Miyazaki Tomoyuki, Saeki Kensuke, Ogawa Ken-ichi, Kamiya Yoshinori	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Subanesthetic Dose of Propofol Activates the Reward System in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesthesia & Analgesia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1213/ANE.0000000000005847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Mika, Kamiya Yoshinori, Bamba Keiko, Onishi Takeshi, Matsuda Keiichiro, Kohno Tatsuro, Kurabe Miyuki, Furutani Kenta, Yanagimura Harue	4. 巻 -
2. 論文標題 Serotonin Plays a Key Role in the Development of Opioid-Induced Hyperalgesia in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Pain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpain.2020.12.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	馬場 洋 (Baba Hiroshi) (00262436)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	紙谷 義孝 (Kamiya Yoshinori) (90381491)	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授 (13701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------